

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

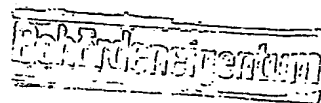


DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Offenlegungsschrift
①1 DE 3626838 A1

②1 Aktenzeichen: P 36 26 838.0
②2 Anmeldetag: 8. 8. 86
②3 Offenlegungstag: 11. 2. 88

⑤1 Int. Cl. 4:
C07J 53/00
C 07 J 1/00
C 07 J 21/00



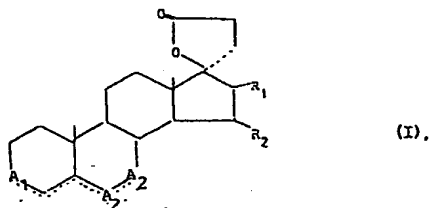
DE 3626838 A1

⑦1 Anmelder:
Schering AG, 1000 Berlin und 4709 Bergkamen, DE

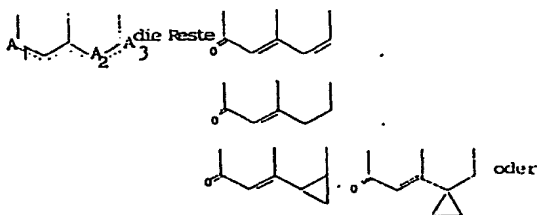
⑦2 Erfinder:
Nickisch, Klaus, Dr., 1000 Berlin, DE

⑤4 Verfahren zur Herstellung von 17 α -Pregnan-21,17-carbolactonen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 17 α -Pregnan-21,17-carbolactonen der Formel I

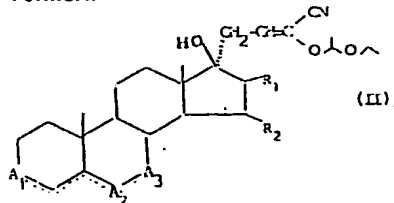


worin R₁ und R₂ Wasserstoff oder gemeinsam eine β -Methylengruppe bedeuten und der Formelausschnitt

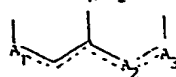


CH₃O darstellt, daß

dadurch gekennzeichnet ist, daß man Verbindungen der Formel II



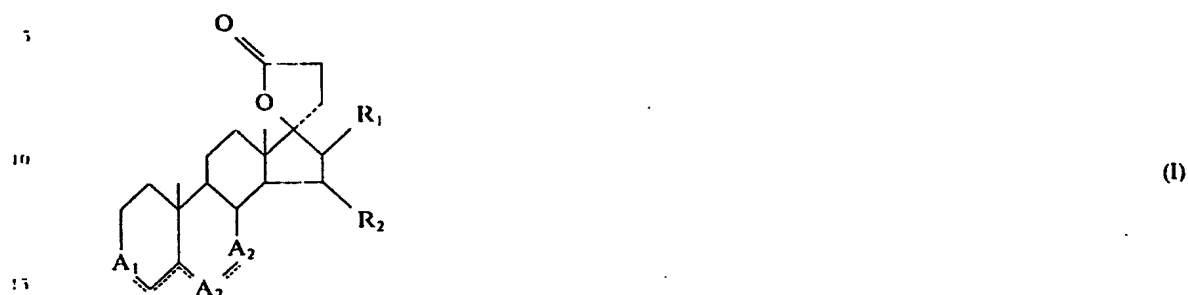
worin R₁, R₂ und der Formelausschnitt



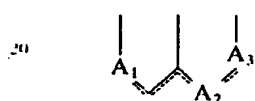
die oben angegebenen Bedeutungen haben, je nach der gewünschten Bedeutung von A₁ mit einem Bromierungsreagenz und LiBr/Li₂CO₃ oder, wenn in den Verbindungen der Formel I eine 3-Methoxy-3,5-dien-Struktur vorliegen soll, mit LiBr/Li₂CO₃ umgesetzt.

DE 3626838 A1

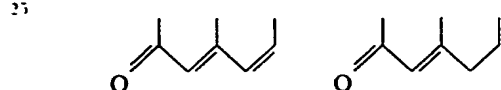
Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von 17 α -Pregnan-21,17-carbolactonen der Formel I

worin R₁ und R₂ Wasserstoff oder gemeinsam eine β -Methylengruppe bedeuten und der Formelausschnitt



die Reste

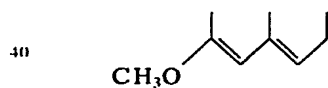


oder

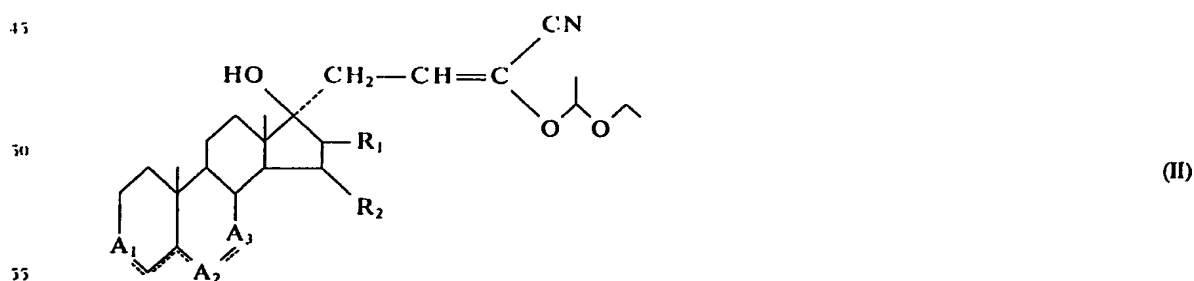


darstellt,

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



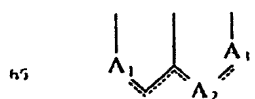
worin R₁, R₂ und der Formelausschnitt



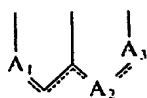
die obenangegebenen Bedeutungen haben, je nach der gewünschten Bedeutung von A₁ mit einem Bromierungsreagenz und LiBr/Li₂CO₃ oder, wenn in den Verbindungen der Formel I eine 3-Methoxy-3,5-dien-Struktur vorliegen soll, mit LiBr/Li₂CO₃ umgesetzt.

2) 17 α -[3-Cyano-3-(1-ethoxyethoxy)-2-propenyl]-androstane-17 β -ole der Formel II

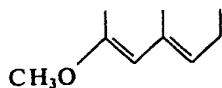
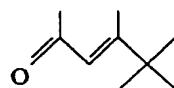
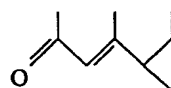
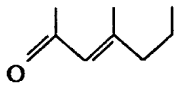
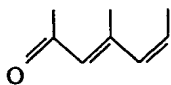
worin R₁ und R₂ Wasserstoff oder gemeinsam eine β -Methylengruppe bedeuten und der Formelausschnitt



die Reste



oder



darstellt.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 17 α -Pregnan-21,17-carbolactonen aus 17 α -[3-Cyano-3-(1-ethoxyethoxy)-2-butenyl]-androstan-17 β -olen.

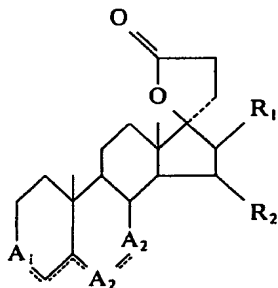
Aus den Patentschriften US 42 11 701, US 41 92 802, DE 22 48 834, DE 22 48 835, DE 24 04 948, DE 24 04 947 und DE 2 40 04 946 sind verschiedene mehrstufige Herstellungsverfahren für den Aldosteronantagonisten Spironolacton bekannt. In jüngster Zeit wurden in Synthesis 1980, 289 und in den Patentschriften US 42 67 106 und US 45 01 695 auch zweistufige Herstellungsvorschriften für diese steroidalen 5-Ringspirolactone beschrieben.

Entscheidende Nachteile dieser zweistufigen Verfahren sind, daß sie bei für technische Maßstäbe schwer zu realisierenden Temperaturen von -50 bis -75°C durchgeführt werden müssen, und daß das erhaltene Primäranlagerungsprodukt mit starker Säure behandelt werden muß. Bei dem in Synthesis 1980, 289 beschriebenen Verfahren, das Allyltetramethylphosphonamid verwendet, kann die Reaktion nicht zu Ende geführt werden, so daß noch eine chromatographische Trennung nötig ist.

Wegen der besonderen Säureempfindlichkeit der 15 β ,16 β -Methylenspirolactone (z. B. Mespirenon) sind alle erwähnten Verfahren für ihre Herstellung ungeeignet.

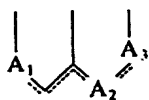
Auch eine in J. Org. Chem. 45, 395 (1980) beschriebene Methode zum Aufbau von 5-Ringlactonen (unter Verwendung von ethersgeschützten Acroleincyanhydrinen) erfordert für die Freisetzung des Lactons eine Säurebehandlung des Primäraddukts und ist deshalb als Herstellungsverfahren für die 15 β ,16 β -Methylenspirolactone ebenfalls nicht geeignet.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die 2-(1-Ethoxyethoxy)-3-butenitril-Anlagerungsprodukte an Androstan-17-one der Formel II durch Umsetzung mit Bromierungsreagenzien wie Dibromdimethylhydantoin oder N-Bromsuccinimid und durch Erhitzen mit geeigneten Salzen wie z. B. LiBr, LiCl, Li₂CO₃, CaCO₃, MgO, vorzugsweise jedoch mit der Kombination aus LiBr/Li₂CO₃ in einem aprotischen polaren Lösungsmittel, vorzugsweise DMF, oder, wenn in den Verbindungen der Formel I eine 3-Methoxy-3,5-dien-Struktur vorliegen soll, nur durch Umsetzen mit Metallsalzen, vorzugsweise LiBr/Li₂CO₃ in hohen Ausbeuten zu den 17 α -Pregnan-21,17-carbolactonen der Formel I lactonisieren. Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von 17 α -Pregnan-21,17-carbolactonen der Formel I

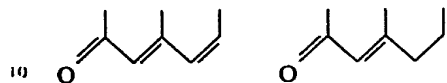


(I)

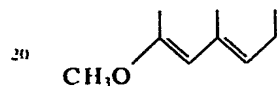
worin R₁ und R₂ Wasserstoff oder gemeinsam eine β -Methylengruppe bedeuten und der Formelausschnitt



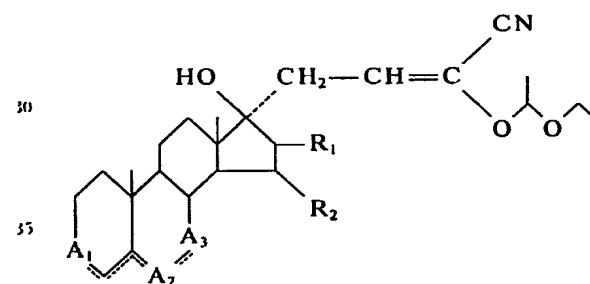
die Reste



oder

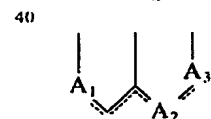


darstellt, daß dadurch gekennzeichnet ist, daß man 17 α -[3-Cyano-3-(1-ethoxyethoxy)-2-propenyl]-androstan-17 β -ole der Formel II



(II)

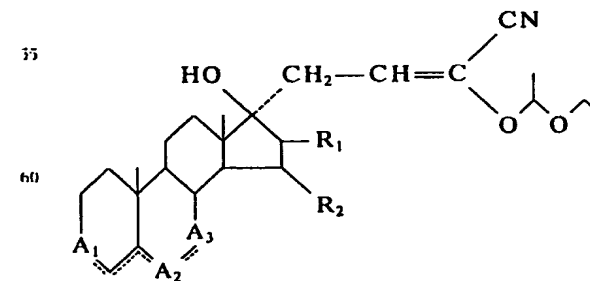
worin R₁, R₂ und der Formelausschnitt



die oben angegebenen Bedeutungen haben, je nach der gewünschten Bedeutung von A₁ mit einem Bromierungsreagenz und LiBr/Li₂CO₃ oder, wenn in den Verbindungen der Formel I eine 3-Methoxy-3,5-dien-Struktur vorliegen soll, mit LiBr/Li₂CO₃ umgesetzt.

Die Erfindung betrifft auch 17 α -[3-Cyano-3-(1-ethoxyethoxy)-2-propenyl]-androstane-17 β -ole der Formel II, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Zwischenprodukte für die Herstellung von hochwirksamen Aldosteronantagonisten, wie Spironolacton und Mespironon.

Die erfindungsgemäßen 17 α -[3-Cyano-3-(1-ethoxyethoxy)-2-propenyl]-androstane-17 β -ole der Formel II



(II)

haben die bereits oben angegebenen Substituentenbedeutungen.

Die Verbindungen der Formel II werden wie in den Beispielen 1—8 beschrieben aus den literaturbekannten 3-Methoxy-androsta-3,5-dien-17-onen oder aus den literaturbekannten 4-Androsten-3,17-dionen dargestellt.

Werden die in 3-Stellung ungeschützten 3-Keto- Δ^4 -Verbindungen in die Reaktion eingesetzt, so wird das ungesättigte Keton durch Zugabe eines Überschusses an Base (z. B. Lithiumdiisopropylamin) in das Enolat überführt, so daß sich das Nucleophil 2-(1-Ethoxyethoxy)-3-butennitril selektiv an das 17-Keton anlagern kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann so geführt werden, daß die Primäranlagerungsprodukte isoliert und charakterisiert oder auf deren Zwischenisolierung verzichtet wird.

Die Lactonisierung der Verbindungen der Formel II wird bevorzugt in polaraprotischen Lösungsmitteln wie DMF, DMSO, Sulfolan, N-Methylpyrrolidon, THF, Dioxan, Dimethylacetamid durch Erhitzen auf 60–120°C unter Zusatz von Metallsalzen wie LiBr, LiCl, Li₂CO₃, CaCO₃, MgO, vorzugsweise eines Gemisches aus LiBr und Li₂CO₃ durchgeführt.

Die nachstehenden Beispiele erläutern das Verfahren im Detail, ohne es jedoch zu begrenzen.

Beispiel 1:

Zu einer Lösung von 3,85 ml Diisopropylamin in 34 ml THF/Methyl-tert.-butylether (1 : 1) wird bei –15°C 19,6 ml einer 15%igen Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Dazu tropft man eine Lösung von 4,23 g 2-(1-Ethoxyethoxy)-3-butennitril in 5 ml Methyl-tert.-butylether bei –15°C und rührt 15 Minuten bei dieser Temperatur nach. Dazu gibt man portionsweise 5 g 3-Methoxy-15 β , 16 β -Methylenandrosta-3,5-dien-17-on und rührt 30 Minuten bei –15°C nach. Anschließend versetzt man mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit 40 ml Methyl-tert.-butylether und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei 40°C bis auf ca. 15 ml abdestilliert, mit 50 ml DMF verdünnt, mit 5 ml 10%iger Natriumacetatlösung versetzt und auf 0°C gekühlt. Dazu gibt man portionsweise 2,974 g Dibromdimethylhydantoin und rührt nach beendeter Zugabe 30 Minuten nach. Anschließend versetzt man mit 277 mg Natriumsulfit, mit 2,5 g Lithiumbromid und 2,0 g Lithiumcarbonat und heizt langsam auf 120°C auf, wobei alle flüchtigen Lösungsmittel abdestilliert werden, und rührt eine Stunde bei der angegebenen Temperatur. Nach dem Abkühlen füllt man in 500 ml Eiswasser, bringt durch Zugabe von Salzsäure den pH-Wert auf 3, saugt den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser gut nach und trocknet an der Luft bei 40°C. Man erhält 5,52 g 15 β , 16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregn-4,6-dien-21,17-carbolacton.

UV: ϵ_{282} = 21 200.

Beispiel 2:

Zu einer Lösung von 3,85 ml Diisopropylamin in 34 ml THF/Methyl-tert.-butylether (1 : 1) wird bei –15°C 19,6 ml einer 15%igen Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Dazu tropft man eine Lösung von 4,23 g 2-(1-Ethoxyethoxy)-3-butennitril in 5 ml Methyl-tert.-butylether bei –15°C und rührt 15 Minuten bei dieser Temperatur nach. Dazu gibt man portionsweise 5 g 3-Methoxy-15 β , 16 β -methylen-androsta-3,5-dien-17-on und rührt 30 Minuten bei –15°C nach. Anschließend versetzt man mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit 40 ml Methyl-tert.-butylether und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei 40°C bis auf ca. 15 ml abdestilliert, mit 50 ml DMF verdünnt und mit 2,5 g Lithiumbromid und 2,0 g Lithiumcarbonat 1 Stunde auf 100°C erhitzt, abgekühlt und mit 100 ml Wasser aufgefüllt, mit Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet. Man erhält 6,03 g 3-Methoxy-15 β , 16 β -methylen-17 α -pregn-3,5-dien-21,17-carbolacton.

Beispiel 3:

Zu einer Lösung von 3,85 ml Diisopropylamin in 68 ml THF/Hexan (9 : 1) wird bei –15°C 19,6 ml einer 15%igen Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend kühlt man auf –70°C ab und tropft bei dieser Temperatur eine Lösung von 4,23 g 2-(1-Ethoxyethoxy)-3-butennitril in 5 ml THF zu, rührt 30 Minuten bei –70°C nach. Dazu gibt man 5 g 3-Methoxy-androsta-3,5-dien-17-on portionsweise zu, rührt 30 Minuten bei –70°C und anschließend 30 Minuten bei 0°C nach, versetzt mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit Methyl-tert.-butylether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit halbkonzentrierter Kochsalzlösung und engt diese Lösung bei 40°C im Vakuum auf ca. 15 ml ein. Der erhaltene Rückstand wird mit 50 ml DMF und 5 ml 10%iger Natriumacetatlösung verdünnt, auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit 2,974 g Dibromdimethylhydantoin versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend versetzt man mit 277 mg Natriumsulfat, mit 2,5 g Lithiumbromid und 2,0 g Lithiumcarbonat und heizt langsam auf 120°C auf, wobei alle niedrigsiedenden Lösungsmittel abdestilliert werden und rührt eine Stunde bei der angegebenen Temperatur. Nach dem Abkühlen füllt man in 500 ml Eiswasser, säuert bis auf pH = 3 an, saugt den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet an der Luft bei 40°C. Man erhält 5,41 g 3-Oxo-17 α -pregn-4,6-dien-21,17-carbolacton.

UV: ϵ_{282} = 21 950.

Beispiel 4:

Zu einer Lösung von 3,85 ml Diisopropylamin in 70 ml THF/Hexan (9 : 1) tropft man bei –15°C 19,6 ml einer 15%igen Butyllithiumlösung in Hexan und rührt 15 Minuten bei dieser Temperatur nach. Anschließend kühlt man auf –70°C ab und tropft bei dieser Temperatur eine Lösung von 4,23 g 2-(1-Ethoxyethoxy)-3-butennitril in

5 ml THF zu und rührt 30 Minuten bei -70°C nach.

Zu einer Lösung von 2,5 ml Diisopropylamin in 35 ml THF tropft man bei -15°C 9,8 ml einer 15%igen Butyllithiumlösung in Hexan und rührt 15 Minuten bei -15°C nach. Anschließend kühlt man auf -70°C ab und tropft eine Lösung von 5 g 15 β ,16 β -Methylen-4-androsten-3,17-dion in 30 ml THF zu und rührt 15 Minuten nach. Dann tropft man die Lösung des metallierten 2-(1-Ethoxyethoxy)-3-butennitrils bei -70°C und läßt dann innerhalb einer Stunde auf 0°C auftauen. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 50 ml gesättigter Ammonchloridlösung, verdünnt mit Dichlormethan und wäscht mit Wasser neutral, trocknet und engt im Vakuum auf ca. 15 ml ein, verdünnt mit 50 ml DMF, gibt 2,5 g Lithiumbromid und 2,0 g Lithiumcarbonat zu und erwärmt 1 Stunde auf 100°C . Nach dem Abkühlen füllt man in Eiswasser, filtriert, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum. Man erhält 4,71 g 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

Fp: $164-166^{\circ}\text{C}$, UV: $\epsilon_{236} = 15\,200$.

Beispiel 5:

Unter den in Beispiel 4 beschriebenen Bedingungen erhält man ausgehend von 5 g 6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -Dimethylen-androst-4-en-3,17-dion 3,97 g 6 β ,7 β ; 15 β , 16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

Fp: $194-197^{\circ}\text{C}$, UV: $\epsilon_{265} = 17\,450$.

Beispiel 6:

Unter den in Beispiel 4 beschriebenen Bedingungen erhält man ausgehend von 5 g 6,6-Ethylen-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion 4,18 g 6,6-Ethylen-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

Fp: $178-181^{\circ}\text{C}$, UV: $\epsilon_{248} = 13\,750$.

Beispiel 7:

A. Zu einer Lösung von 3,85 ml Diisopropylamin in 34 ml THF/Methyl-tert.-butylether (1 : 1) wird bei -15°C 19,6 ml einer 15%igen Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Dazu tropft man eine Lösung von 4,23 g 2-(1-Ethoxyethoxy)-3-butennitril in 5 ml Methyl-tert.-butylether bei -15°C und rührt 15 Minuten bei dieser Temperatur nach. Dazu gibt man portionsweise 5 g 3-Methoxy-15 β ,16 β -methylen-androsta-3,5-dien-17-on und rührt 30 Minuten bei -15°C nach. Anschließend versetzt man mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit 40 ml Methyl-tert.-butylether und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel mit Hexan/Aceton chromatographiert. Man erhält 7,18 g 17 α -[3-Cyano-3-(1-ethoxyethoxy)-2-propenyl]-15 β ,16 β -methylen-3-methoxy-androsta-3,5-dien-17 β -ol als Öl.

IR: (KBr) 3500, 3220, 1655 und 1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_5 -Pyridin): $\delta = 1,06\text{ (s)}$, $1,18\text{ (s)}$, $2,85\text{ (m)}$, $3,56\text{ (s)}$, $5,35\text{ (s)}$, $5,40\text{ (s)}$, $5,47\text{ (dd)}$, $6,7\text{ (t)}$

B. Eine Lösung von 7,0 g 17 α -[3-Cyano-3-(1-ethoxyethoxy)-2-propenyl]-15 β ,16 β -methylen-androsta-3,5-dien-17 β -ol in 50 ml Aceton und 5 ml 10%iger Natriumacetatlösung wird auf 0°C gekühlt. Dazu gibt man portionsweise 2,85 g Dibromdimethylhydantoin und rührt nach beendeter Zugabe 30 Minuten nach. Anschließend verdünnt man mit Essigester, wäscht mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt von 8,56 g wird mit 4,78 g Lithiumbromid und 3,4 g Lithiumcarbonat in 75 ml DMF für 2 h auf 110°C erhitzt und nach dem Abkühlen in Wasser gefällt, mit Salzsäure auf pH = 3 angesäuert und filtriert. Man erhält 5,63 g 15 β , 16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregn-4,6-dien-21,17-carbolacton.

UV: $\epsilon_{282} = 21\,750$.

Beispiel 8:

A. Zu einer Lösung von 3,85 ml Diisopropylamin in 68 ml THF/Hexan (9 : 1) wird bei -15°C 19,6 ml einer 15%igen Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend kühlt man auf -70°C ab und tropft bei dieser Temperatur eine Lösung von 4,23 g 2-(1-Ethoxyethoxy)-3-butennitril in 5 ml THF zu, rührt 30 Minuten bei -70°C nach. Dazu gibt man 5 g 3-Methoxy-androsta-3,5-dien-17-on portionsweise zu, rührt 30 Minuten bei -70°C und anschließend 30 Minuten bei 0°C nach, versetzt mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit Methyl-tert.-butylether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit halbkonzentrierter Kochsalzlösung und engt diese Lösung bei 40°C im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan/Aceton chromatographiert. Man erhält 6,96 g 17 α -[3-Cyano-3-(1-ethoxyethoxy)-2-propenyl]-3-methoxy-androsta-3,5-dien-17 β -ol als Öl.

B. Eine Lösung von 6,80 g 17 α -[3-Cyano-3-(1-ethoxyethoxy)-2-propenyl]-3-methoxy-androsta-3,5-dien-17 β -ol in 50 ml Aceton und 5 ml 10%iger Natriumacetatlösung wird auf 0°C gekühlt. Dazu gibt man portionsweise 2,70 g Dibromdimethylhydantoin und rührt nach beendeter Zugabe 30 Minuten nach. Anschließend verdünnt man mit Essigester, wäscht mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt von 8,26 g wird mit 4,13 g Lithiumbromid und 2,40 g Lithiumcarbonat in 75 ml DMF für 2 h auf 100°C erhitzt und nach dem Abkühlen in Wasser gefällt, mit Salzsäure auf pH = 3 angesäuert und filtriert. Man erhält 5,49 g 3-Oxo-17 α -pregn-4,6-dien-21,17-carbolacton.

UV: $\epsilon_{283} = 22\,050$.